

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à utiliser que pour les commandes de reproduction)

2 627 386

(21) N° d'enregistrement national :

88 02063

(51) Int Cl^a : A 61 K 35/20, 31/07.

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 22 février 1988.

(71) Demandeur(s) : LIOTET SERGE et INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL CONSULTING S.A.R.L - FR.

(30) Priorité :

(72) Inventeur(s) : Serge Liotet.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 34 du 25 août 1989.

(73) Titulaire(s) :

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(74) Mandataire(s) : Tuchmann-Duplessis.

(54) Composition à usage externe destinée à l'administration oculaire.

(57) Composition à usage externe à base de lactosérum de colostrum associé à la vitamine A, ou à des précurseurs ou à des dérivés de cette vitamine.

L'invention concerne une préparation externe obtenue par dilution du lactosérum de colostrum auquel est ajoutée la vitamine A, ou ses précurseurs ou ses dérivés.

Cette préparation se présentera sous forme de collyre, de pommade ou de gel.

Ce produit servira à la nutrition et à la régénération de l'épithélium cornéo-conjonctival au cours des sécheresses oculaires ou des ulcères cornéens.

FR 2 627 386 - A1

D

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention - 75732 PARIS CEDEX 15

BEST AVAILABLE COPY

L'invention concerne une composition à usage externe destinée à l'administration oculaire.

5 L'activité nutritive et cicatrisante du colostrum sur les épithéliums est connue, par exemple par le brevet d'invention n° 79 17118, mais la préparation en élimine les vitamines liposolubles, dont la vitamine A.

La présente invention a donc pour objet de nouvelles compositions à usage externe à base de lactosérum de colostrum d'origine animale, associé à la vitamine A, ou à des précurseurs ou à des dérivés de cette vitamine.

10 Le colostrum et les larmes sont des sécrétions externes et possèdent un certain nombre de propriétés communes :

la présence d'un système immunitaire commun à toutes les sécrétions externes représentées par des protéines antibactériennes non spécifiques, à savoir :

- 15
- la lactotransferrine, chélateur du fer, qui prive le milieu d'un élément nécessaire à la croissance de la plupart des bactéries.
 - le lysozyme, qui est une muramidase qui s'attaque à la paroi des germes Gram positif.

Dans le colostrum, et non dans les larmes, existe un système antimicrobien puissant : lactoperoxidase-thiocyanate, auquel s'ajoutent quelques facteurs antimicrobiens mineurs, tels que :

- 20
- la xanthine-oxydase,
 - la β lysine.

De plus, le colostrum contient une quantité extrêmement importante d'immunoglobulines : en particulier, les immunoglobulines G et les immunoglobulines A de sécrétion qui représentent environ 20 % du total des protéines.

25 Tous ces éléments se retrouvent dans le lactosérum de colostrum, qui diffère du colostrum lui-même par l'absence de caséines qui ont été coagulées sous l'action de la présure.

Le schéma 1 montre la courbe électrophorétique du colostrum.

30 Le schéma 2 montre la courbe électrophorétique du lactosérum, sur laquelle manquent deux pics correspondant à des caséines.

Les caséines se présentent dans le lait et dans le colostrum sous forme de grosses micelles réunissant les molécules de la protéine. Ces micelles ont un diamètre d'environ 100 nanomètres. La taille et l'importance de leur surface font qu'elles peuvent être fortement antigéniques et leur élimination devrait permettre une meilleure tolérance et d'éviter un certain nombre de réactions allergiques.

5 D'autre part, l'élimination d'environ 20 % des protéines du colostrum entraîne une augmentation relative de la concentration des principes actifs dans le lactosérum.

Les principales protéines du lactosérum sont :

- 10 - la β lactoglobuline,
- l' α lactalbumine,
- l'albumine sérique,
- les immunoglobulines.

15 Le lactosérum de colostrum est extrêmement riche en acides aminés puisque les taux moyens peuvent être de 30 g/l. On sait que les acides aminés sont les éléments essentiels à la construction des matériaux des cellules et donc à la nutrition des tissus. Le rapport entre acides aminés essentiels à la vie sur les acides aminés totaux est de 3,2 dans le lactosérum.

Le lactosérum contient des sels minéraux et des oligo-éléments.

20 De plus, il renferme de nombreuses vitamines, des vitamines hydrosolubles et quelques vitamines liposolubles, dont la concentration moyenne est fournie par le tableau ci-dessous :

	<u>Vitamines</u>	<u>Concentration moyenne selon la littérature</u>
25	. Vitamine B1	19,00 $\mu\text{g}/\text{l}$
	. Vitamine B2	302,00 $\mu\text{g}/\text{l}$
	. Vitamine B12	0,45 $\mu\text{g}/\text{l}$
	. Vitamine C	72,00 mg/l
	. Vitamine E	14,80 $\mu\text{g}/\text{l}$
30	. Acide nicotinique	750,00 $\mu\text{g}/\text{l}$
	. Acide pantothénique	1,83 mg/l
	. Biotine	0,60 mg/l
	. Acide folique	0,50 mg/l

Il est à remarquer dans ce tableau la quantité importante d'acide pantothénique ainsi que la présence de biotine qui sont des facteurs permettant le développement des tissus cutanés.

35 Comme la plupart des vitamines liposolubles ont été éliminées par l'écrémage et par la coagulation par la présure, nous proposons d'ajouter de la vitamine A, ou ses précurseurs ou ses dérivés, afin de compléter l'action du lactosérum, la vitamine A ayant une action sur la différenciation et le développement des cellules épithéliales et sur la sécrétion du mucus.

2627386

L'activité du colostrum sur la croissance est extrêmement importante puisque c'est lui qui va permettre le "démarrage du nouveau-né". Cette activité est due à la présence de un ou plusieurs facteurs de croissance ("epithelial growth factor") et à un taux extrêmement élevé d'insuline, 5 cent fois plus que dans le sérum - ce qui fait qu'il stimule la croissance cellulaire et est en même temps anabolisant pour les tissus.

On note aussi dans le colostrum la présence de prolactine, environ sept fois plus concentrée que dans le sérum, et des travaux récents ont montré que la prolactine pouvait avoir une activité sur la sécrétion de 10 la glande lacrymale.

Le lactosérum bénéficie des mêmes propriétés.

La justification de l'utilisation du lactosérum repose sur le fait qu'au cours des sécheresses oculaires, quelle qu'en soit la cause, la diminution des larmes provoque une certaine dessiccation de l'épithélium cornéo-conjonctival. Avec l'évolution de la maladie, le pouvoir nutritif des larmes étant insuffisant, des troubles trophiques vont se produire par absence de nutrition de l'épithélium cornéo-conjonctival. C'est pour cette raison que nous avons pensé à suppléer la diminution ou la disparition des fonctions lacrymales par le lactosérum.

20 Du fait de son activité nutritive et des facteurs de croissance qu'il renferme, le lactosérum peut également être utilisé dans toutes les ulcéra-tions de la cornée, quelle qu'en soit l'étiologie, et en particulier dans les ulcérations méta-herpétiques qui souvent ne guérissent ni spontanément ni même avec les traitements cicatrisants actuels.

25 L'association : lactosérum et vitamine A, ou les précurseurs ou dérivés de cette vitamine, est préparée sous forme de collyre ou de pommade ou de gel.

30 Le lactosérum est centrifugé à 5 000 g pendant 10 minutes et le culot est éliminé ; la préparation est effectuée à partir du surnageant. Les protéines totales du lactosérum surnageant sont dosées et dans le cas d'un collyre, une dilution est faite avec du sérum physiologique à 9 %, pour obtenir la concentration protéinique souhaitable, le pH et l'osmolarité sont ajustés pour être compatibles avec ceux des larmes, un conservateur est ajouté. Dans le cas d'une pommade, l'excipient peut être la lanoline ou 35 la vaseline. Pour un gel, l'excipient pourra être l'aérosil.

35 La vitamine A (ou ses précurseurs ou ses dérivés) est ajoutée à une concentration de préférence voisine de 0,1 %, dans une gamme de 0,05 % à 0,2 %.

2627386

Les exemples suivants sont donnés à titre non limitatif pour illustrer l'invention :

Exemple 1 : préparation d'un collyre

Le lactosérum bovin de laiterie est dilué de telle façon que l'on obtienne une concentration de 10 g/l de protéines totales, la composition résultante ayant un pH de 7,0 et une osmolarité de 305 mOsm compatibles avec ceux des larmes. La composition est stérilisée par passage au travers d'un filtre ou d'une membrane ou par tout autre moyen physique, puis conservée par lyophilisation.

Exemple 2 : préparation d'un collyre selon l'exemple 1, à laquelle on ajoute 0,1 % de vitamine A, ou des précurseurs ou des dérivés de cette vitamine.

BEST AVAILABLE COPY

REVENDICATIONS

1° Composition à usage externe destinée à l'administration oculaire, caractérisée en ce qu'elle renferme du lactosérum de colostrum comme principe actif, de la vitamine A ou ses précurseurs ou ses dérivés à une concentration de 0,05 % à 0,2 %.

5 2° Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'un collyre.

3° Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce qu'elle est constituée par du lactosérum dilué par du sérum physiologique.

10 4° Composition selon les revendications précédentes, caractérisée en ce que le lactosérum est dilué pour atteindre une concentration de 10 g de protéines totales par litre.

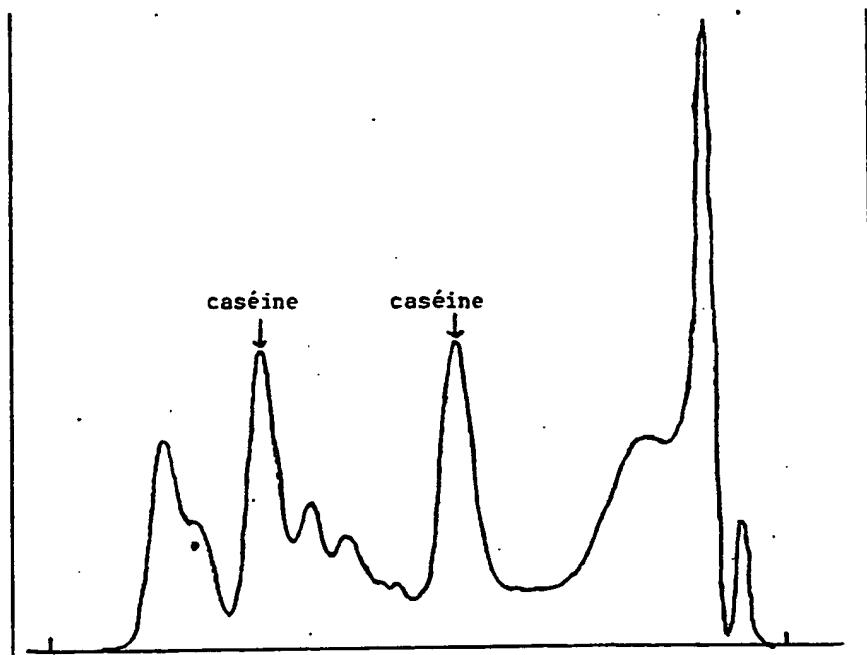
5° Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la vitamine A, ou ses précurseurs ou ses dérivés, additionnée est à une concentration voisine de 0,1 %.

15 6° Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une pommade ou d'un gel.

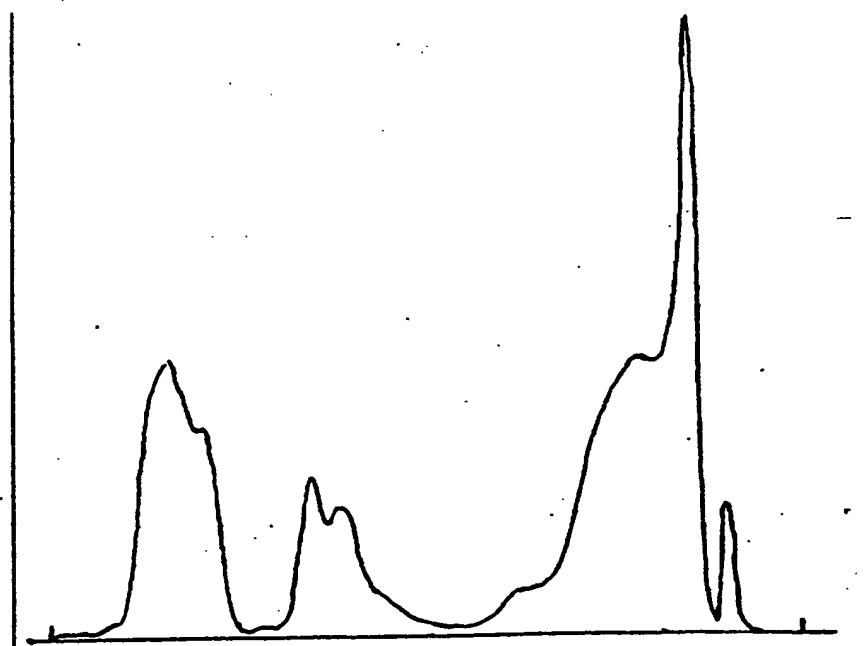
7° Composition selon les revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle renferme en outre un conservateur antiseptique.

20 8° Composition selon les revendications précédentes, caractérisée en ce que le conservateur est de l'acide sorbique.

2627386



SCHEMA 1



SCHEMA 2

BEST AVAILABLE COPY